

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. R. Hegglin)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. W. Siegenthaler

Pathophysiologische Mechanismen bei der Hypotonie endokriner Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von

CLAIRE LUTOMIRSKY
von Weiningen TG

1970

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
genehmigt auf Antrag von Prof. W. Siegenthaler

Zürich 1969

VERLAG HALLWAG AG, BERN

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. R. Hegglin)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. W. Siegenthaler

Pathophysiologische Mechanismen bei der Hypotonie endokriner Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von

CLAIRE LUTOMIRSKY
von Weiningen TG

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
genehmigt auf Antrag von Prof. W. Siegenthaler

Zürich 1969

VERLAG HALLWAG AG, BERN



Meinem Vater s. A.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507220_0073

Pathophysiologische Mechanismen bei der Hypotonie endokriner Störungen

I. Einleitung

Bei der Diskussion der pathophysiologischen Mechanismen bei endokrinen Hypotonien stellt sich zunächst die Frage nach den hämodynamisch aktiven Hormonen.

An der Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes sind vor allem drei Hormongruppen beteiligt: Nebennierenrindensteroid, Schilddrüsenhormone und Katecholamine. Nach unseren heutigen Kenntnissen spielen Vasopressin, Parathormon, Sexual- und Gewebshormone (Histamin, Bradykinin u. a. m.) dabei eine untergeordnete Rolle. Ob die hypotensiv wirkenden Substanzen, welche vor allem aus der Niere isoliert wurden (Medullin, Prostataglandine und Renininhibitoren) eine physiologische Bedeutung haben, ist noch nicht geklärt.

Die Hormone beeinflussen entweder direkt Herz, Gefäße, vegetatives Nervensystem, Blutvolumen, Nieren und Elektrolyte, oder sie verbinden diese verschiedenen Komponenten im Sinne einer Rückkopplung.

Hormonelle Störungen, die mit einer Hypotonie einhergehen, sind:

1. Hypotension obligat
 - a) Hypokortizismus
 - b) einzelne Formen des adrenogenitalen Syndroms
 - c) Schmidtsches Syndrom
2. Hypotension möglich
 - a) Schilddrüseninsuffizienz
 - b) Hypophyseninsuffizienz

3. Hypotension äusserst selten

- a) Phäochromozytom
- b) Diabetes insipidus
- c) Hyperparathyreoidismus

Auch wenn einigen dieser Zustände nur ein einzelner Hormondefekt zugrunde liegt, ist es schwierig, in einem Regelkreis die einzelnen Komponenten isoliert zu betrachten (64, 71). Unsere Kenntnisse über die gegenseitige Beziehung der Hormone sind immer noch mangelhaft. Trotzdem wissen wir um mannigfaltige Wechselwirkungen (Abb. 1).

II. Kortikosteroide und Blutdruck

A. Allgemeines

Von den rund fünfzig Steroiden, welche aus der Nebennierenrinde isoliert wurden, kommen normalerweise nur Kortisol, Kortikosteron und Aldosteron im Blut vor. 11-Desoxykortikosteron findet sich nur in Spuren (24). Die Hormone sind entweder frei oder an Transkortin gebunden. Diese reversible Bindung von etwa 94 Prozent des Kortisols (24) und 60 Prozent des Aldosterons (69) ist von Bedeutung, da dadurch immer eine Reserve von Steroiden in den Blutgefäßen vorhanden ist (10). Der Abbau der Steroide geschieht vor allem in der Leber. Dort werden sie auch konjugiert und dann durch den Urin ausgeschieden (24).

1. *Glukokortikoide:* Unter dem Einfluss des Corticotropin Releasing Factors (CRF) sezerniert die Hypophyse ACTH, welches die Steroidausschüttung aus der Nebennierenrinde stimuliert. Kommt es bei intakter Hypophysen-Nebennierenrindenachse zu einer Hemmung des Kortisolabbaus in der Leber, so nimmt die Ausscheidung ab und die Halbwertszeit zu (76). Der Plasmakortisolspiegel ist unverändert. Die Leber wird so als sekundäres Organ in die Konstanthaltung des Hormonsystems eingeschaltet (110). Nur das ungebundene Steroid ist stoffwechselaktiv und kann im Sinne einer Rückkoppelung wirken (10, 39). *Kortisol* ist Hauptglukokortikoid, *Kortikosteron* steht ihm in seiner biologischen Wirkung sehr nahe, doch ist seine Mineralokortikoidwirkung stärker ausgeprägt (88). An der Niere bewirkt Kortisol einen Anstieg der Durchblutung und damit der glomerulären Filtrationsrate (28). Es stabilisiert die normale Verteilung gewisser Elektrolyte (Na, K, Cl, Ca) im inneren Milieu (61) und verhindert den

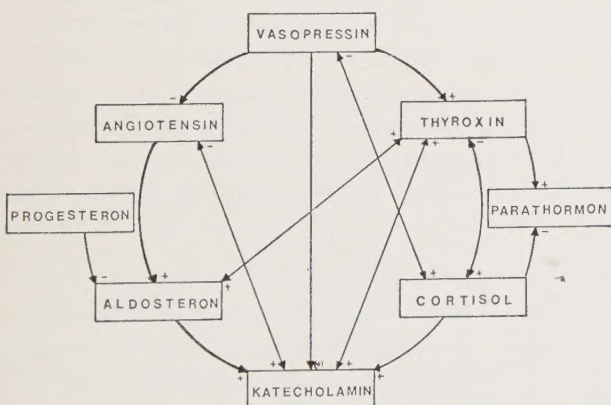


Abb. 1

Gegenseitige Beziehung der für den Blutdruck wichtigen Hormone

Wasseraustritt aus den Gefäßen in die Zellen (24). Kortisol wirkt auch bei negativer Na-Bilanz (28).

2. **Mineralokortikoide:** Aldosteron ist das Hauptmineralokortikoid. Seine Sekretion wird hauptsächlich durch den juxtaglomerulären Apparat der Niere gesteuert (50). Schaltet man die Hypophyse aus, so fällt die Aldosteronproduktion nur geringgradig ab (7), hingegen kann die Ausschüttung durch K^+ -Belastung (16) oder Na^+ -Entzug (50, 51) gesteigert werden. Aldosteron bewirkt am distalen Tubulus eine Na - und Cl -Rückresorption sowie eine K -, Mg - und H -Exkretion (Abb. 2).

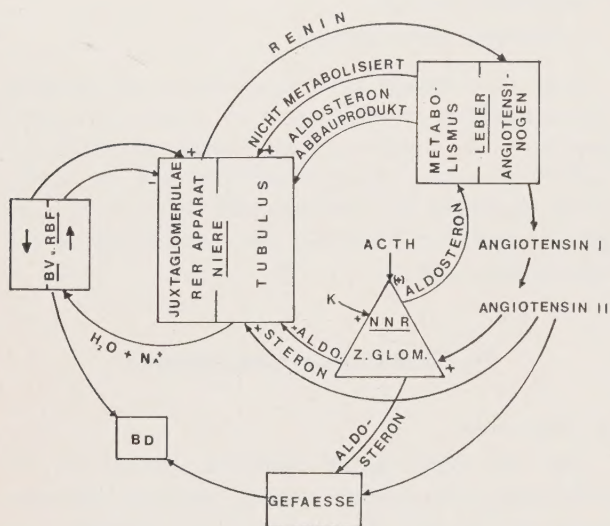


Abb. 2

Schematisierter Regelkreis für Aldosteron. Die Abbauprodukte werden durch die Niere ausgeschieden. Die nicht-metabolisierte Fraktion ist renal und peripher wirksam.

Seine Wirkung ist bilanzabhängig. Auch der Aldosteron-Katabolismus geschieht zur Hauptsache in der Leber und ist von deren Stoffwechsel abhängig (62).

B. Wechselwirkung mit anderen Hormonen

1. **Angiotensin:** Bei intakter Nebennierenrinde ist Angiotensin II einer der stärksten bekannten Vaso-konstriktoren (12, 108), und zwar greift er an der glatten Muskulatur der Gefäßwand an (107). Sein Wirkungsmechanismus scheint ein anderer als derjenige von Noradrenalin zu sein (72). Möglicherweise bewirkt das Polypeptid eine Schwellung der Endothelzellen, indem Wasser und/oder Salze aufgenommen werden und so der Gefäßradius abnimmt (29). Nach Tobian (107) hat Angiotensin eine permissive Wirkung auf Noradrenalin, doch konnten neuere Untersuchungen dies nicht bestätigen. Nach Pals und Fulton (74) besteht im Gegenteil die Möglichkeit, dass durch eine Stimulation der α -Rezeptoren die glatte Muskulatur für Angiotensin sensibilisiert wird. Das Polypeptid hat neben seiner direkten Wirkung auf die Gefäßmuskulatur noch eine in-

direkte Wirkung, die von der nervösen vaskulären Kontrolle abhängig ist (18). Hawthorne und Ison (37) beobachteten unter Angiotensin eine Frequenzabnahme und via Anstieg des peripheren Widerstandes und Abnahme der Aortendehnbarkeit, eine indirekte Depression der Myokardfunktion. Die Koronardurchblutung nimmt ab (65).

Nach Adrenalektomie sind sowohl der Renin- als auch der Angiotensinspiegel hoch (50, 52). Die vaso-konstriktorische Wirkung des Octapeptids ist aber weniger stark (52). Kortikosteron, nicht aber Aldosteron, kann die Wirkung wieder normalisieren (72).

2. **Katecholamine:** Bei intakter Nebennierenrinde fanden verschiedene Autoren, dass Steroide die Wirkung von Katecholaminen potenzieren (95). Sie führten dies auf eine durch die Änderung des Ionengradienten bedingte Senkung der Reizschwelle zurück (106). Diese Untersuchungen wurden an Normo- und Hypertonen durchgeführt. Für die Aldosteron-, nicht aber für die Kortisolwirkung ist eine positive Na^+ -Bilanz notwendig (22). Doch auch nach Adrenalektomie konnte durch Katecholamine bei Mensch und Tier eine Steigerung des Blutdruckes und der Herzkontraktionskraft nachgewiesen werden (11, 84). Möglicherweise bedarf es dazu aber grösserer Dosen (87). Es stellte sich auch die Frage, ob der Verlust des Nebennierenmarkes, welches vor allem Adrenalin bildet, pathophysiologisch wirksam ist. Die vorhandenen Daten weisen aber darauf hin, dass dieser Ausfall bedeutungslos ist (13, 44). So kommt es auch nach totaler Adrenalektomie zu einem signifikanten Noradrenalinanstieg (40).

C. Nebennierenrindeninsuffizienz und hämodynamische Größen

Die Pathophysiologie der Kreislaufstörung bei Nebennierenrindenausfall lässt sich weitgehend aus der physiologischen Wirkung der Steroide erklären.

1. **Herz:** Schon früh sah man, dass dem Herzen eine massgebliche Rolle bei der Entstehung der Hypotonie bei Nebennierenrindeninsuffizienz zukommt. Doch konnte dem M. Addison kein bestimmter pathologisch-anatomischer Herzbefund zugeordnet werden (44). Im Experiment konnte eine Abnahme der linksventrikulären Arbeitskapazität nachgewiesen werden (57, 58, 112).

Nach Hofmann und Sorbel (44) kann wegen des oft subnormalen diastolischen Druckes keine adäquate Koronarperfusion mehr aufrechterhalten werden, und die Arbeits- und Anpassungskapazität werden zu klein. Aldosteron (57, 59, 112) und Angiotensin (67) bewirken keine Besserung. Interessanterweise hat Desoxykortikosteron (DOC) in kleinen Dosen eine positiv inotrope Wirkung (4, 105), welche aber in hoher Dosierung in eine negativ inotrope umschlägt (91, 98). Die Wirkung von DOC ist an $NaCl$ gebunden (43). Nach der Gabe von Kortisol normalisiert sich die Herzleistung fast vollständig (57, 112, 113). Die Verbesserung der Herzarbeit kommt durch eine Verkürzung der Druckanstiegszeit bei gleichbleibender Umformungs- und deutlicher

Tabelle 1

Hämodynamische und hormonelle Befunde bei Patienten mit M. Addison,
Adrenalektomie wegen M. Cushing und Hypokortizismus verschiedener Genese

Diagnose	Plasmakortisol		17-OH-Steroide im Urin		Urin-Aldosteron		HMV	TBV	TPR
	γ ⁰ /o	act. BD	mg/d	act. BD	γ/d	act. BD			
M. Addison			2,2	100/65; 77			4,0	1,7	1740
			1,9	95/50; 65					
M. Addison			5,5	100/70; 80			4,9	3,1	1320
			6,4	100/70; 80					
M. Addison			2,6	100/55; 66			3,8	2,2	1740
M. Addison	3,2	95/60; 72	1,7	95/60; 72	4,6	100/60; 63			
M. Addison			0,7	110/80; 90					
Adrenalektomie			3,9	110/70; 83					
Adrenalektomie	1,0	100/65; 77	2,1	130/80; 96					
Adrenalektomie	8,0	115/65; 81	2,3	115/65; 81	5,0	120/60; 80			
	11	120/60; 86			7,4	115/65; 81			
Adrenalektomie	6,9	110/80; 90	0,7	130/95; 107	14	140/100; 113			
	10	115/105; 108							
Hypokortizismus			5,3	90/65; 73	3,8	80/50; 60			
					0,4	80/60; 67			
Hypokortizismus	9,7	110/80; 90	2,9	110/80; 90					
Hypokortizismus			1,5	105/70; 82					
Hypokortizismus			3,8	105/60; 75	7,2	110/70; 83			
Hypokortizismus			2,7	110/70; 83	5,0	110/70; 83			
Normwerte	5 bis 25 γ ⁰ /o		4 bis 14 mg/24 h		2 bis 25 γ/24 h				

act. BD = Blutdruck am Tag der Steroidbestimmung

HMV = Herzminutenvolumen

TBV = Totales Blutvolumen

TPR = Peripherer Widerstand

Verlängerung der Austreibungszeit zustande (43). Diese Glukokortikoidwirkung ist NaCl-unabhängig (82). Steroide scheinen das Herz auf zwei Wegen zu beeinflussen: einerseits durch eine Vermehrung der Glykogenkonzentration (17), andererseits durch eine Verbesserung der Energieausnützung (98). Kortisol hat dabei einen digitalisartigen Effekt (4). So ist auch interessant, dass Webb (112) durch Digitalisierung des adrenalektomierten Tieres praktisch die gleich guten Resultate wie mit Kortisol erreichen konnte. Tanz und Kerby (105) machten die Beobachtung, dass die positiv inotrope Wirkung von der Art der Substitution gewisser C-Atome des Steroidrings abhängig ist.

Nach Adrenalektomie nehmen Schlag- und Herzminutenvolumen ab (42, 82, 113) (Tabelle 1). Durch Glukokortikoide kann beim Addison-Kranken (43) und beim Patienten im Schock (90) das Herzminutenvolumen gesteigert werden.

2. Blutvolumen: Der Verlust der Nebennierenrinde führt zu einer Blutvolumenverminderung (50) (Tabelle 1). Der renale Na-Verlust bewirkt sekundär auch einen Wasserverlust und damit eine Abnahme der extrazellulären Flüssigkeitsmenge (60). Ob Angiotensin, welches dabei in grossen Mengen zirkuliert, seine diuretische und natriuretische Wirkung entfalten kann, ist noch nicht geklärt (112).

3. Gefässwiderstand: Dieser ist sowohl in unserem Krankengut (Tabelle 1) als auch im Tierexperiment (42, 87, 113) erhöht. Im Tierexperiment zeigt sich, dass erst längere Zeit nach dem Blutdruckabfall die periphere Widerstandserhöhung erfolgt (11, 59, 84). Unter Glukokortikoiden (43, 90) sinkt er wieder ab. Frühere Untersucher (25) fanden beim M. Addison nach Applikation von Vasopressoren einen geringeren Anstieg des Blutdruckes. Dies ist aber wahrscheinlich ebenso sehr die Folge der Verminderung der Herzleistung und des Blutvolumens, wie der mangelnden Vaskonstriktion.

4. Ursachen der Hypotonie:

- Abnahme der myokardialen Reserve mit verminderter Förderleistung.
- Vermindertes Blutvolumen.
- Versagen der peripheren Gefässregulation wegen:
 - Aldosteronmangel
 - verminderte Reaktion auf endogenes Noradrenalin
 - alterierte nervöse Regulation.
- Gestörte Elektrolytverhältnisse.

D. Eigene Untersuchungen zum Problem Steroide und Blutdruck

1. Klinik:

a) M. Addison (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz): Der Blutdruckabfall geht meist der Progredienz

der Erkrankung parallel. Im allgemeinen finden wir ausgesprochen hypotone Werte; doch kann — wenn vorher eine Hypertonie bestand — der arterielle Druck unter Umständen nur auf normale bis subnormale Werte absinken (relative Hypotonie).

b) *Das adrenogenitale Syndrom:* Unter diesem Begriff fasst man verschiedene Störungen der Steroidsynthese zusammen. Uns interessieren hier diejenigen, welche mit einer Erniedrigung des Kortisol- und/oder des Aldosteronspiegels einhergehen. Bei der ersten Störung können wegen des 20, 22 Desmolasemangels aus Cholesterin keine Steroide synthetisiert werden (kongenitale Lipidhyperplasie von Prader) (79). Bei der zweiten und dritten handelt es sich um ein *Salzverlustsyndrom*. Durch den Mangel bestimmter Hydroxylasen kommt es zum Block nach Pregnenolon resp. Progesteron (9), wobei es sich zeigte, dass diese Substanzen die salzretinierenden Steroide hemmen (47). Das Fehlen von 18-Hydrogenase und 18-Dehydrogenase führt zum *isolierten Aldosteronmangel* (47, 78, 109).

2. Korrelationen:

a) *Plasmakortisol und Blutdruck:* Das Plasmakortisol wurde nur bei fünf Patienten bestimmt (Tabelle 1). Trägt man die Werte in ein Koordinatensystem ein oder berechnet man den Korrelationskoeffizienten (r), so findet man folgende Verhältnisse:

Mitteldruck: mit steigender Plasmakortisolkonzentration steigt der P_m an ($r = 0,6$) (Abb. 3a).

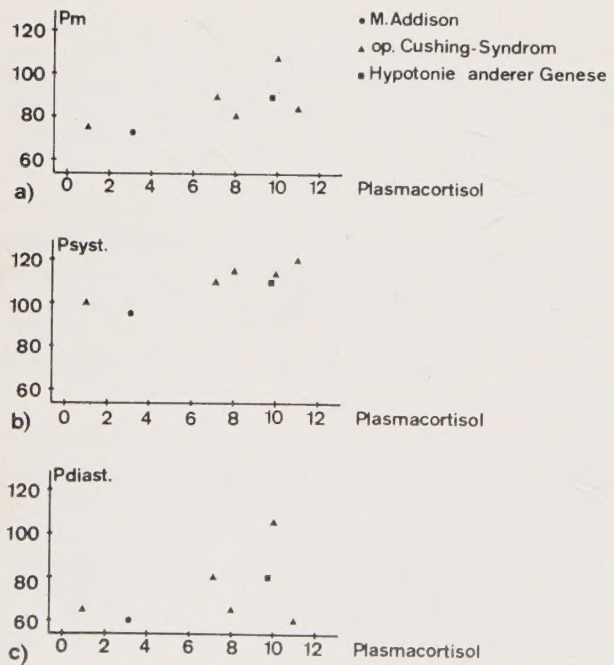


Abb. 3

Aufzeichnung des gegenseitigen Verhaltens von Plasmakortisol und Blutdruck beim M. Addison, Adrenalektomie wegen M. Cushing und Hypokortizismus verschiedener Genese. a) Mitteldruck (= [Blutdruckamplitude : 3] + diastolischer Blutdruck); b) systolischer Blutdruck; c) diastolischer Blutdruck

Diastolischer Druck: Hier ist die Beziehung sehr locker ($r = 0,4$) (Abb. 3c).

Systolischer Druck: Die Punkte liegen praktisch auf einer Geraden, welche mit der Steroidkonzentration in einem positiven Winkel ansteigt ($r = 0,9$) (Abb. 3b).

Diese Ergebnisse decken sich mit der von Lefer et al. (58) gemachten Beobachtung, dass der Blutdruck mit dem Kortisolabfall parallel geht, wobei der systolische Druck einen Hinweis auf das Herzminutenvolumen gibt, der diastolische Druck etwas über die Reaktion der Gefäße aussagt (115).

b) *17-OH-Urinsteroide und Blutdruck:* Blutdruck und Steroidausscheidung sind vermindert. Es besteht keine positive Korrelation. Dies gilt für Patienten mit Mb. Addison und Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sowie für solche mit Steroidmangel verschiedener Genese oder Adrenalektomie wegen M. Cushing (Tabellen 1 und 2).

c) *Aldosteron und Blutdruck:* Es wurden die 3-oxo-Aldosteronwerte im Urin bei sechs Patienten mit dem Blutdruck korreliert (Tabelle 1). Die Beziehung ist für alle drei Fraktionen des arteriellen Druckes hoch signifikant ($r = 0,8$) (Abb. 4a bis c).

d) *Diskussion:* Schlag- und Herzminutenvolumen nehmen linear mit der Verminderung der Steroidausscheidung ab. Der periphere Widerstand steigt mit fallender Steroidkonzentration (Tabelle 1). Da die Widerstandserhöhung sehr gross ist, muss man annehmen, dass unterhalb eines bestimmten Steroidsiegels noch andere von der nervösen Regulation unabhängige Faktoren

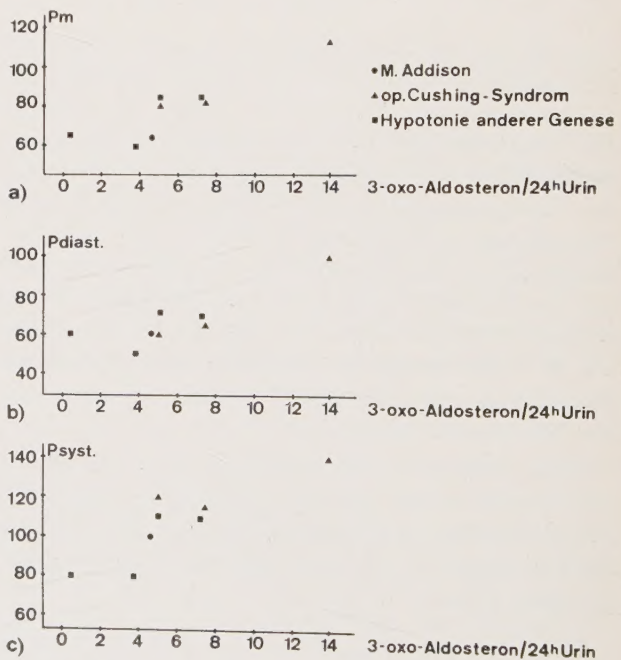


Abb. 4

Aufzeichnung des gegenseitigen Verhaltens von Blutdruck und 3-oxo-Aldosteron bei M. Addison, Adrenalektomie wegen M. Cushing und Hypokortizismus verschiedener Genese. a) Mitteldruck; b) diastolischer Blutdruck; c) systolischer Blutdruck

wirken. Einer davon könnte trotzdem das in grossen Mengen zirkulierende Angiotensin sein.

Die Beziehung des Blutdruckes zu 3-oxo-Aldosteron und zu Plasmakortisol ist signifikant.

Die fehlende Korrelation zwischen Urinsteroiden und Blutdruck kann einerseits durch methodische Ungenauigkeit bedingt sein (Urinmenge, tiefe Werte), andererseits wissen wir, dass bei verminderter hepatischer Inaktivierung die 17-OH-Urinsteroidefraktion nicht dem Plasmakortisolspiegel entspricht (77). Letzteres gilt sicher für die Hypophyseninsuffizienz.

3. Zusammenfassung:

Sowohl Kortisol als auch Aldosteron spielen in der Aufrechterhaltung des Blutdruckes eine wichtige Rolle. Wenn wir den Blutdruck als Ganzes betrachten, so kommt dem Aldosteron sogar noch die grössere Bedeutung zu.

Der diastolische Druck folgt dem steigenden Aldosteronspiegel fast linear ($r = 0,8$). Die Reaktivität der Peripherie wird durch dieses Hormon über seine Wirkung auf den Ionengradienten an der Gefässwand für pressorische Reize nachhaltig beeinflusst (45, 106). Die

Tabelle 2
Hämodynamische, hormonelle und metabolische Werte bei Patienten mit Myxödem, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und M. Basedow

Alter	Blutdruck	BD ampl	Puls	GU	PBJ	Chole- sterin	HMV	Steroide Urin	Plasma	Diagnose
23	95/70; 78	25	80	—24	3,7	200	2,3	3,4 ¹		Myxödem
24	110/75; 86	35	52	—24	5,8	180		5,8	21,1	Myxödem
27	105/65; 72	40	56	—7	4,3	205		4,2		Myxödem
39	100/75; 83	25	52	—28	2,1	554	1,8			Myxödem
40	100/70; 80	30	60	—13	3,7	300				Myxödem
46	115/85; 95	30	58	—30						Myxödem
48	140/75; 98	65	48	—26	1,7	200	4,0			Myxödem
48	145/95; 100	50	70	—21	7,3	254				Myxödem
51	140/95; 120	45	62	—30	2,4	440	2,6			Myxödem
52	120/80; 93	40	54	—28	2,3	310	2,3			Myxödem
53	160/115; 130	45	72	—10	7,5	435	2,9	2,5 ²	27,0	Myxödem
54	135/95; 108	40	48	—24	1,3	230	1,9			Myxödem
55	110/75; 82	35	45	—30	1,8	245				Myxödem
58	160/100; 120	60	72	—18		245		2,3	26,0	Myxödem
64	110/70; 83	40	70	—17	2,7	650				Myxödem
66	160/100; 127	60	84	—13	1,3	230	2,0			Myxödem
24	120/85; 97	35	74	—13	5,3	200		3,3		Panhypopituitarismus
31	115/80; 92	35	80	—25	3,6	245		1,7		Panhypopituitarismus
32	100/70; 80	30	76	—16	4,6	165		2,6		Panhypopituitarismus
49	105/60; 75	45	82	—33	4,5	450		0,9		Panhypopituitarismus
68	120/85; 97	35	80	—10	4,1	315		3,3		Panhypopituitarismus
68	140/85; 103	55	84	—21		235	2,9	0,1		Panhypopituitarismus
70	115/90; 98	25	78	—9	4,0	220		1,1		Panhypopituitarismus
26	140/80; 100	60			12,0					M. Basedow
39	160/90; 113	70			15,0					M. Basedow
40	145/75; 98	70			10,7					M. Basedow
41	165/90; 116	75			15,0					M. Basedow
43	150/90; 110	60			12,7					M. Basedow
44	140/70; 93	70			5,0					M. Basedow
50	150/80; 103	70			11,5					M. Basedow
51	180/80; 113	100			10,3					M. Basedow
60	150/60; 90	90			5,5 _a					M. Basedow
60	160/75; 101	85			10,2					M. Basedow
62	190/80; 117	110			10,4					M. Basedow

BD ampl = Blutdruckamplitude

GU = Grundumsatz

Steroide = 17-OH-Urinsteroide und Plasmakortisol (γ%)
17-OH-Urinsteroide nach ACTH: ¹ 16,6 mg/die

HMV = Herzminutenvolumen

* = Jodexposition

² 10,6 mg/die

Abhängigkeit vom Plasmakortisol ist viel weniger stark ($r = 0,4$).

Der systolische Druck steht in engster Beziehung zum Plasmakortisol ($r = 0,9$). Dies ist sehr wahrscheinlich sowohl der direkten kardialen Wirkung (+ inotrop) als auch der Volumenwirkung der Glukokortikoide zuzuschreiben. Aber auch für Aldosteron ist die Korrelation hoch signifikant ($r = 0,8$). Da die Mineralokortikoide keine sichere direkte Myokardwirkung haben, ist dies wahrscheinlich die Folge des vergrößerten venösen Rückstroms und damit der Volumenvermehrung unter Aldosteron zuzuschreiben.

III. Schilddrüsenhormone und Blutdruck

A. Allgemeines

Unter dem Einfluss von TSH sezerniert die Schilddrüse Thyroxin, welches an Globulin gebunden zirkuliert. Im Gewebe wird das Thyroxin frei und in Trijodthyronin umgebaut. Dieses steigert den Zellmetabolismus. Schilddrüsenhormone steigern die Erregbarkeit des Herzmuskels, aktivieren das Nervensystem im Sinne der ergotropen Umstimmung und senken den Cholesterolspiegel (83).

B. Wechselwirkung mit anderen Hormonen

1. *Katecholamine*: Die Beziehungen zwischen Thyroxin und den adrenergischen Hormonen bei Hyperthyreose lassen sich nicht ohne weiteres auf die Hypothyreose extrapolieren. Noch ist der Mechanismus der Thyroxinwirkung nicht geklärt. Doch wissen wir heute:

- dass bei der Hyperthyreose der Abbau der Katecholamine erschwert ist (3);
- dass Schilddrüsenhormone eine direkte Wirkung auf die Sympathikuskerne lateral des dritten Ventrikels haben (35) und damit eine vermehrte Noradrenalin-ausschüttung an den Nervenendigungen bewirken;
- dass die Dejodierung von Thyroxin in engem Zusammenhang mit seiner biologischen Aktivität steht. Adrenalin scheint eine der Substanzen zu sein, welche diesen Vorgang fördert (27).

Deshalb ist es verständlich, dass *De Filippis* (22) parallel mit dem Abfall des Grundumsatzes im hyperthyreoten Bereich eine Verminderung der Reaktion auf vasoaktive Hormone fand. Einige, vor allem frühere Autoren, fanden ein vermindertes (73, 75, 114), andere aber ein unverändertes (55, 63) Ansprechen auf Adrenergika. Diese sich auf den ersten Blick widersprechenden Resultate werden aber verständlich, wenn man berücksichtigt, dass die Antwort von der Menge des vorhandenen Thyroxins und damit vom Grad der sympathischen Umstimmung abhängt. Andere Autoren (8, 103) beobachteten, dass sich erst nach lang dauernder und ausgeprägter Schilddrüseninsuffizienz Kreislaufveränderungen einstellten. *Landsberg* und *Axelrod* (53) konnten zeigen, dass der Umsatz des markierten Noradrenalins nach Thyreoidektomie stark gesteigert ist. Dieser erhöhte Metabolismus, der mit einer vermehrten sympathi-

schen Aktivität verbunden war, wurde als Kompensation des Hormonmangels interpretiert.

2. *Steroide*: Die Steroidkonzentration im Urin ist bei Hypothyreose erniedrigt oder vermindert, der Plasmakortisolspiegel hingegen normal (Tabelle 2). Dabei sind die Abbaurate in der Leber vermindert und die biologische Halbwertszeit verlängert (76). Es spielen dann vor allem zwei Faktoren eine Rolle (77):

- die für den Abbau verantwortlichen Enzyme werden wegen des Thyroxinmangels weniger aktiviert;
- die Leberdurchblutung ist herabgesetzt.

C. Schilddrüseninsuffizienz und hämodynamische Grössen

1. *Herz*: Das Myokard ist myxödematös durchtränkt und erscheint schlaff (92). Der koronare Blutfluss (19), der Sauerstoffverbrauch (96, 103) und die Glukoseverwertung (93) sind vermindert. Eine Digitalistherapie bringt keine Besserung (5). Schlag- und Herzminutenvolumen sind vermindert (Tabelle 2). Diese Beobachtung früherer Autoren (1, 103, 104) konnte mit modernen Methoden bestätigt werden (19, 34, 93). Im Gegensatz zu *Scheinberg* et al. (93) finden wir bei unseren Patienten weder mit dem PBJ noch mit dem Grundumsatz eine Korrelation zum cardiac index. Beim Arbeitsversuch besitzt das Herz noch eine geringe Herzminutenvolumenreserve (19, 34, 63). Substitution mit Schilddrüsenextrakten vergrößert das Auswurfvolumen (19, 103). Fast immer findet man eine Bradykardie (96). Bei Anstrengung kann die Frequenz etwas, aber nicht adäquat gesteigert werden (5, 19, 34). *Scott* et al. (96) zeigten, dass die Herabsetzung der Myokardkontraktilität und die Bradykardie entweder eine Folge der Erniedrigung der Schwelle für vagale Stimuli oder des erhöhten Vagotonus ist. Als die Tiere nämlich mit Atropin behandelt wurden, kam es zu einer Normalisierung von cardiac index und Herzfrequenz. Frühere Autoren (81) fanden eine so gute Korrelation, dass sie aus Puls und Blutdruckamplitude den Grundumsatz berechneten. Diese Beobachtung konnte durch unsere Resultate nicht bestätigt werden.

2. *Blutvolumen*: Das totale Blutvolumen (46) und das Plasmavolumen (19) sind vermindert. Der Abfluss in den Extravasalraum kommt entweder durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität (8) oder durch die osmotisch stark wirksame Oedemflüssigkeit (46) zustande. Des weiteren trägt die verminderte Protein- und Erythrozytensynthese (14) zur Entwicklung eines Volumenmangels bei.

3. *Gefässwiderstand*: Er ist in allen Teilen des Kreislaufs vergrößert (19, 34, 93). Nach Behandlung mit Schilddrüsenextrakten nimmt er ab (103). In der Peripherie und den Koronarien tritt die Arteriosklerose signifikant gehäuft auf (8). Möglicherweise trägt diese zum Anstieg des Widerstandes bei.

4. Ursachen der Hypotonie:

- a) Abnahme der myokardialen Reserve mit verminderter Förderleistung
- b) Blutvolumenabnahme.

D. Eigene Untersuchungen zum Problem Thyroxin und Blutdruck

1. Klinik:

a) *Myxödem (primäre Schilddrüseninsuffizienz):* Bei Thyroxinmangel entwickelt sich gesamthaft ein hypodynamer bis adynamer Zustand (35, 92).

Eine Hypotonie konnten wir eigentlich nur bei jüngeren Patienten als konstantes Symptom beobachten. Ueber 50 Jahre tritt sie höchstens bei 30 Prozent der reinen Schilddrüseninsuffizienz auf (Tabelle 2). Die in der Literatur beschriebene Verminderung des Herzminutenvolumens (19, 103) konnte bei uns nur teilweise bestätigt werden (Tabelle 2). Für die Blutdruckamplitude gilt das gleiche wie für den Blutdruck. Auch sie ist eigentlich nur in jungen Jahren vermindert. Bei etwa 70 Prozent der über Fünfzigjährigen vergrößert sie sich trotz relativ stärkerem Ansteigen des diastolischen Blutdruckes. Der periphere Widerstand ist hoch. Kommt es trotzdem zu einer Hypotension, so ist dies die Folge des verminderten Herzminutenvolumens und/oder der verminderten Flüssigkeitsmenge (92). Interessanterweise findet man wohl in einem Drittel der Fälle von Hypothyreose eine systolische Hypotonie; eine diastolische Hypotonie ist aber sehr selten. Dazu gehört auch die relativ geringe Blutdruckamplitude. Bei der Hyperthyreose hingegen findet man häufiger tiefe diastolische Werte, und es werden auch orthostatische Hypotonien bei Schilddrüsenüberfunktion beschrieben (111, 114).

Ueber das Verhalten des Blutdruckes beim Myxödem differieren die Angaben in der Literatur stark. Die meisten Autoren fanden keine signifikanten Änderungen (34, 63). Neben Fällen von Myxödem mit niederem Blutdruck (96, 103) wurden auch solche mit einem Anstieg des Blutdruckes beschrieben (6, 26). Fuller (26) fand bei Hypertonikern relativ oft eine Schilddrüseninsuffizienz. Nach Behandlung mit Schilddrüsenextrakten nahm bei allen der diastolische Blutdruck ab. Die systolische Hypertonie normalisierte sich bei fast der Hälfte nach Behandlung des Myxödems. Nicht die Stärke der Hypertonie oder des Myxödems, wohl aber ihre Dauer und der Blutcholesterinspiegel schienen einen Einfluss auf das Therapieergebnis zu haben. Nach einer gewissen Zeit fixieren die sekundären Gefäßveränderungen den hohen Blutdruck. Die Ursache der Hypertonie beim Myxödem ist unbekannt. Als ein pathogenetischer Mechanismus käme der stark erhöhte periphere Widerstand in Frage.

b) *Sekundäre Schilddrüseninsuffizienz (Hypophysenvorderlappeninsuffizienz):* Die meisten Blutdruckwerte liegen trotz Glukokortikoidmangels im Normalbereich. Dabei muss man aber berücksichtigen, dass für die Mehrzahl der Erkrankten der Blutdruck ihrem Alter entsprechend eher im unteren Normbereich liegt (Tabelle 2). Folgende Faktoren spielen hier eine Rolle:

- Die Aldosteronproduktion ist praktisch nicht vermindert (ACTH-unabhängig).
- Das Blutvolumen ist wegen der gesteigerten ADH-Ausschüttung (51) und der verminderten Wasser-

diurese wegen Kortisolmangels (siehe oben) an der oberen Grenze der Norm.

- Die intravasale Natriumkonzentration ist relativ hoch (Aldosteron) (51).
- Die Hypothyreose bewirkt höchstens in 30 Prozent der Fälle eine Hypotonie. Ja, es ist sogar so, dass sich während einer Schilddrüseninsuffizienz oft eine Hypertonie entwickelt.

c) *Das Schmidtsche Syndrom:* Hier handelt es sich um eine Kombination von primärer Schilddrüsen- und primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (94). Von dieser sehr seltenen Erkrankung wurden in der ganzen Literatur nur etwa 100 Fälle beschrieben (30, 31). Patienten mit dieser biglandulären Affektion haben obligat einen erniedrigten Blutdruck.

2. Korrelationen:

a) *Grundumsatz und Blutdruck:* Die Punkte bilden praktisch eine Parabel mit Scheitelpunkt bei 100 mm Hg. Bestimmen wir nun den Korrelationskoeffizienten zwischen GU und dem Mitteldruck bis 100 mm Hg so ist $r = 0,64$; für Druckwerte grösser und gleich 100 mm Hg ist $r = -0,52$ (Abb. 5).

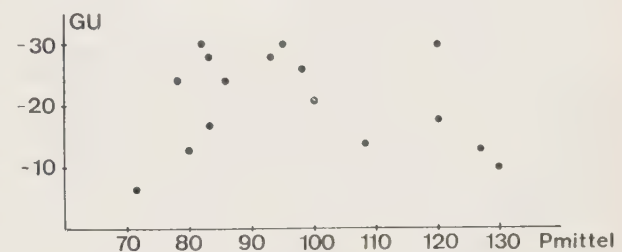


Abb. 5

Beziehung zwischen Grundumsatz und Mitteldruck. Die Patienten mit tiefem Mitteldruck sind unter 40 Jahre, die mit hohem über 55 Jahre alt oder haben hohe Cholesterinwerte

b) *Plasmagebundenes Jod und Blutdruck:* Tragen wir die Mitteldruckwerte gegenüber dem PBJ ein, so liegen alle auf einer parabolischen Kurve, welche sich asymptotisch der x-Achse (BD) nähert. Setzt man als primäre Hypothese eine lineare Funktion voraus, so ist $r = -0,63$. Trägt man auch die Werte hyperthyreoter Patienten ein, so ergibt sich das Bild einer im rechtwinkligen Koordinatensystem verschobenen Parabel mit Scheitelpunkt im Normbereich von PBJ mit positivem r . Diese Kurve wird vor allem durch den diastolischen Druck bestimmt. Systolisch ist die Korrelation nur im hypothyreoten Bereiche gut (Abb. 6).

c) *Diskussion:* Die Kurve für den Blutdruck hat sowohl gegenüber von PBJ wie auch dem GU einen Wendepunkt. Mit Abnahme von Grundumsatz und PBJ nimmt der arterielle Druck zu. Dafür ist sicher einmal der periphere Widerstand, welcher mit sinkendem PBJ ($r = -0,5$) resp. Grundumsatz zunimmt, verantwortlich, wobei die Korrelation des Widerstandes

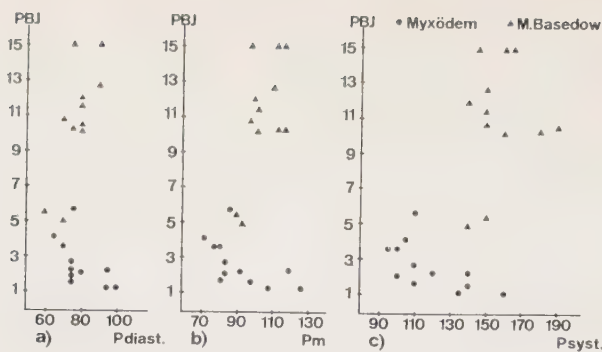


Abb. 6

Aufzeichnung des gegenseitigen Verhaltens von Blutdruck und PBJ bei Hypo- und Hyperthyreose. a) diastolischer Blutdruck; b) Mitteldruck; c) systolischer Blutdruck

zum GU sehr viel schlechter ist ($r = 0,13$). Der Grund für den Wendepunkt der Blutdruckkurve bei 100 mm Hg im GU/ P_m -System ist nicht klar. Im PBJ/ P_m -System nähert sich die Kurve asymptotisch der P_m -Achse. Dabei ist zu bedenken, dass die PBJ-Bestimmung, wenn auch mit vielen Fehlermöglichkeiten behaftet, sicher der genauere Indikator für die Schilddrüsenfunktion als der Grundumsatz ist. Trotzdem ist die Korrelation für den Blutdruck bis 100 mm Hg ($r = 0,64$) und grösser 100 mm Hg ($r = -0,52$) zu gut, als dass es nur ein statistischer Zufall sein könnte. Die Kurve für Druckwerte über 100 mm Hg setzt sich stetig in den eu- und hyperthyreoten Bereich fort.

3. Zusammenfassung:

Die Ursachen der Widerstandserhöhung beim Myxödem sind heute noch nicht genau bekannt. Ein regulatorischer Anstieg des Widerstandes wie er bei der Nebennierenrindeninsuffizienz eintritt, spielt hier sicher eine geringere Rolle. Die direkte Berechnung des peripheren Widerstandes aus der Durchblutung zeigt, dass er nur in gewissen Bezirken erhöht ist (104). Möglicherweise haben Plasmakortisol und Aldosteron, welche in der Norm unter Umständen sogar leicht erhöht sind, einen Einfluss auf die Beziehung zwischen PBJ und Blutdruck. Ob die vermehrte Arteriosklerose auch zur Widerstandserhöhung beiträgt, müsste noch weiter untersucht werden. Diese Wechselbeziehung zwischen PBJ und Blutdruck macht auch deutlich, dass man weder die Verhältnisse der Hyperthyreose einfach spiegelbildlich auf die Hypothyreose übertragen darf, noch dass die Hypothyreose die lineare Fortsetzung der Hyperthyreose ist.

IV. Katecholamine und Blutdruck

1. *Allgemeines:* Katecholamine findet man in den verschiedensten Organen: Nebennierenmark, Gehirn und sympathischen Nervenendigungen. Die Hauptbildungs-

stätte des Noradrenalins sind die postganglionären Fasern der sympathischen Nerven, zu einem ganz geringen Teil wird es normalerweise auch im Nebennierenmark synthetisiert. Adrenalin findet man dagegen praktisch nur im Mark der Nebenniere (66).

2. *Noradrenalin* wirkt nur an den α -Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur und bewirkt eine Vasokonstriktion. *Adrenalin* hingegen kann sowohl die α - als auch die β -Rezeptoren (Erschlaffung der glatten Muskulatur) erregen. Blockiert man die α -Rezeptoren, so kommt es zu einer Vasodilatation (66).

3. *Blutvolumen:* Beim Phäochromozytom nimmt das Blutvolumen ab (48, 99). Durch grosse Mengen von Katecholaminen kommt es zu einer Konstriktion der Gefäße (15) und einer Volumenverschiebung in die Lunge (86). Dass die übermässige Vasokonstriktion für die Blutvolumenabnahme verantwortlich ist, dafür sprechen auch die Untersuchungen von Sack et al. (89). Sie konnten zeigen, dass nach α -Rezeptorenblockade auch intra- und postoperationem das verminderte Flüssigkeitsvolumen kein lebensbedrohlicher Faktor mehr ist; die Blockade normalisiert das Volumen sogar weitgehend.

4. *Phäochromozytom und Hypotonie:* Meistens führt ein Phäochromozytom zu Blutdruckanstieg, doch sind neben den bekannten lebensbedrohlichen hypotensiven Krisen nach der operativen Entfernung eines Adenoms (48, 100) auch orthostatische Blutdruckstürze, welche bis zu Synkopen gehen können, bei Tumorträgern bekannt (80, 85).

Es ist vor allem die französische Schule, welche das Problem der orthostatischen Hypotonie bei Nebennierenmarktumoren untersuchte. Nach ihren Ergebnissen spielt die Hypovolämie bei sezernierendem Tumor für den Blutdruckabfall höchstens eine untergeordnete Rolle. Ein kritischer Faktor wird sie erst durch eine chirurgische Intervention. Aubert et al. (2) beschreiben den Fall einer Patientin, bei welcher eine konstante Hypotonie bestand. Einige Male musste sie wegen kreislaufbedingter Synkopen hospitalisiert werden. Erst bei der Aufnahme eines sorgfältigen Status wurde durch Manipulation zufällig eine hypertensive Krise ausgelöst und damit die Diagnose gestellt, welche sich operativ bestätigte.

De Gennes et al. (32, 33) stellten die Fälle der Literatur bis 1964 zusammen und untersuchten die Pathogenese der orthostatischen Hypotonie bei Phäochromozytom. Sie können keine schlüssigen Beweise liefern, doch ist nach ihren Untersuchungen folgende Hypothese die wahrscheinlichste: Beim Aufrichten aus der Horizontalen wird an den sympathischen postganglionären Fasern Noradrenalin ausgeschüttet. Dieser Anstieg der zirkulierenden Noradrenalinmenge ist messbar. Sie nehmen nun an, dass bei der durch den Tumor produzierten exzessiven Menge von Noradrenalin das durch den Lagewechsel vermehrt ausgeschüttete Benzokatechin nicht ausreicht, um die α -Rezeptoren zu erregen und eine adäquate Vasokonstriktion zu bewirken. Die bekannte Tachyphylaxie von Noradrenalin ebenso wie die Beobachtung, dass sich nicht auch beim gleichen Patienten

ten in jedem Fall ein orthostatischer Blutdruckabfall nachweisen lässt, steht in Uebereinstimmung mit ihren Ergebnissen.

V. Nur ausnahmsweise zur Hypotonie führende hormonelle Störungen

1. *Diabetes insipidus*: Eine Hypotonie ist bei dieser Erkrankung höchst selten. Wenn es zu einem Blutdruckabfall kommt, dann wegen Hypovolämie, da die pressorische Wirkung von ADH in physiologischen Dosen bedeutungslos ist (54).

2. *Primärer Hyperparathyreoidismus*: Bei Nebenschilddrüsenüberfunktion kann es zu Polyurie kommen (21). Wird diese nicht kompensiert, so kommt es zu einem Blutvolumenverlust (38). Eine hypotone Kreislaufstörung entwickelt sich aber nur in den seltensten Fällen. Viel häufiger kommt es via Nierenschädigung, besonders auch auf dem Boden einer Hyperkalzämie, zu einer renalen Hypertonie (49).

VI. Hypotensive Substanzen

In neuerer Zeit begann man sich wieder vermehrt mit Stoffen zu beschäftigen, denen eine aktive blutdrucksenkende Wirkung zugeschrieben wird. Zuerst wurde aus der Prostata verschiedener Spezies eine hypotensiv wirkende ungesättigte Fettsäure isoliert: *Prostaglandine* (20).

Seine hämodynamischen Wirkungen sind:

- Blutdruckabfall systolisch und diastolisch
- periphere Widerstandsabnahme
- Abnahme des Herzminutenvolumens
- Tachykardie
- Anstieg des pulmonalen Widerstandes (20).

In neuester Zeit wurde auch aus der Niere eine Substanz mit gleicher Wirkung extrahiert: *Medullin* (56). Dieses Lipid hat eine ähnliche Struktur wie Prostaglandine und bewirkt auch eine Verringerung des peripheren Widerstandes. Der diastolische Blutdruckabfall ist grösser als der systolische. Das Herzminutenvolumen nimmt parallel zum Abfall des Blutdruckes zu (56).

Die unterschiedlichen Wirkungen dieser zwei Fettsäuren sind aber wahrscheinlich die Folge der verschiedenen experimentellen Anordnungen und der ungleichen Reaktionsweisen der verschiedenen Spezies.

Smeby, Senn et al. (97, 101) isolierten aus der Niere ein Phosphorlipid, welches als *Renininhibitor* wirkt. Nach Nephrektomie konnten sie keinen solchen Antagonisten mehr nachweisen. In vitro konnte diese Substanz die Reaktion zwischen Renin und seinem Substrat aufheben. Dieses Phosphorlipid senkt den Blutdruck von renalhypertensiven Ratten (101), hat aber keinen Einfluss auf den Blutdruck normotensiver Tiere (97).

Es ist fraglich, ob diesen Substanzen eine physiologische Bedeutung zukommt. So fanden *Hampers et al.*

(36) keine Änderung des Blutdrucks nach Nephrektomie. Sie diskutieren zwar die Möglichkeit, dass die Nieren schon vor der Operation funktionsuntüchtig waren und/oder dass die Menge der depressorischen Substanzen zu gering ist.

VII. Zusammenfassung

Es wurden die pathophysiologischen hypotensiven Störungen des Kreislaufes, welche sich durch einen Mangel an Kortisol, Aldosteron, Thyroxin und ADH, respektive durch ein Ueberangebot an Katecholaminen und Parathormon ergeben, untersucht. Auf verschiedene neuere eigentliche hypotensive Substanzen wurde kurz eingegangen.

Essentiell für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes ist in erster Linie *Kortisol*; *Aldosteron* kann nur bei gleichzeitigem Na-Angebot das Blutvolumen und den peripheren Widerstand normalisieren, hat aber keinen direkten Einfluss auf das Herz. Für das Plasmakortisol und Aldosteron finden wir eine sichere Korrelation zum Blutdruck.

Nur 30 Prozent der Patienten mit *Hypothyreose* haben eine Hypotonie. Oft besteht eine ausgesprochene, vor allem diastolische, Hypertonie. In diesen Fällen sinken nach Behandlung mit Thyroxin der Blutdruck und periphere Widerstand ab. Zwischen PBJ, respektive Grundumsatz und Blutdruck besteht eine parabolische Korrelation.

Das *Phäochromozytom* kann unter Umständen zu einer hypotonen Regulationsstörung führen. Dies scheint vor allem der Fall zu sein, wenn das Adenom hauptsächlich Noradrenalin sezerniert.

Die Hypotension beim *Diabetes insipidus* und *Hyperparathyreoidismus* tritt nur auf, wenn die Polyurie nicht kompensiert wird.

Ueber pathologische Zustände, welche durch eine Hypersekretion von *hypotensivwirkenden Substanzen* zustande kommt, ist nichts bekannt.

Bibliographie

1. *Altschule M. D., Volk M.*: J. clin. Invest. 14, 385, 1935.
2. *Aubert L., Pedinelli L., Carcopino Ch., Detolle P., Sudaka P., Armand P.*: Bull. méd. Soc. Hôp. Paris, 115, 891, 1964.
3. *Bacq Z. M., Gosselin L., Dresses A., Renson J.*: Science 130, 453, 1959.
4. *Ballard K., Lefer A. M., Sayers G.*: Amer. J. Physiol. 199, 221, 1960.
5. *Bansi H. W.*: Internist 8, 397, 1960.
6. *Barnes B. D.*: Fed. Proc. 18, 8, 1959.
7. *Bartter F. C., Casper A. G. I., Delea C. S., Slater J. D. H.*: Metabolism 10, 1006, 1961.
8. *Berman A.*: The Journal-Lancet 90, 300, 1960.
9. *Bongiovanni A. M., Eberlein W. R.*: Metabolism 10, 917, 1961.
10. *Bradley E. M., Waterhouse Ch.*: J. clin. Endocrin. 26, 705, 1966.

11. Brown F. K., Remington J. W.: Amer. J. Physiol. 182, 279, 1955.
12. Brown J. J., Lever A. F., Robertson J. I. S.: Schweiz. med. Wschr. 97, 1635 und 1679, 1967.
13. Camargo C. A., Dowdy A. J., Hancock E. W., Leutscher J. A.: J. clin. Invest. 44, 356, 1965.
14. Castle W. B.: «Blood and Spleen» in Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1967.
15. Cohn J. N.: Clin. Sci. 30, 267, 1966.
16. Davies J. O., Urquhart J., Higgins J. T. J.: J. clin. Invest. 42, 597, 1963.
17. Daw J. C., Lefer A. M., Berne R. M.: Circulation Res. 22, 639, 1968.
18. Dickinson C. J., Yu R.: Circulation Res. Suppl. 21, II, 157, 1967.
19. Ellis L. B., Mebane G., Maresh G., Hultgren H. N., Bloomfield R. A.: Amer. Heart J. 43, 341, 1952.
20. von Euler U. S., Eliasson E.: «Prostaglandines». Academic Press, New York, 1967.
21. Fanconi G.: p. 130 in Lehrbuch der Pädiatrie. Ed. G. Fanconi und A. Wallgren. Schwabe, Basel, 1967.
22. De Filippis V., Del Guerico R., Mattioli P. L.: Bibl. Anat. 7, 510, 1965.
23. Finn A. L., Welt G. L.: Amer. J. Physiol. 204, 243, 1963.
24. Forsham P. H.: p. 287 in Nr. 118.
25. Fritz J., Levine R.: Amer. J. Physiol. 165, 456, 1951.
26. Fuller J. H., Spittel S. A., McConohey W. M., Schirger A.: Postgrad. Med. 42, 425, 1966.
27. Galton V. A.: Endocrinology 77, 278, 1965.
28. Garrod O., Davies S. A., Cahill G. jr.: J. clin. Invest. 34, 671, 1955.
29. Gaskell P.: Circulation Res. 20, 174, 1967.
30. Gastineau C. F., Arnold J. W.: Proc. Mayo-Clin. 38, 323, 1963.
31. Genant H. K., Hoagland H. C., Randal R. V.: Metabolism 16, 189, 1967.
32. de Gennes L., Bricaire H., Moreau L., Courjaret J., Blanc G., Pasquier P.: Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris 114, 1035, 1963.
33. de Gennes L., Bricaire H., Moreau L., Courjaret J., Blanc G., Pasquier P.: Presse méd. 72, 1413, 1964.
34. Graettinger J. S., Muenster J. J., Checchia C. S., Grissom R. L., Campbell J. A.: J. clin. Invest. 37, 502, 1958.
35. Greer M. A.: «Hypothalamus und Schilddrüse in Schilddrüsenhormone und Körperperipherie. Springer, Berlin, 1964.
36. Hampers C. L., Skillmann J. J., Lyons J. H., Olsen J. E., Merrill J. P.: Circulation 35, 272, 1967.
37. Hawthorne W., Ison L.: p. 45 in 70.
38. Hegglin R., Rutishauser W.: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Thieme, Stuttgart, 1962.
39. Henkin R. I., Casper A. G. T., Brown R., Harlan A. B., Bartter F. C.: Endocrinology 82, 1058, 1968.
40. Hickler R. B., Wells R. E. jr., Tyler H. R., Hamlin J. T.: Amer. J. Med. 26, 410, 1959.
41. Hinke J. A. M.: Circulation Res. Suppl. 18, I, 23, 1966.
42. Hoelscher B.: Amer. J. Physiol. 179, 171, 1954.
43. Hoffmann G., Emmrich J.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 25, 108, 1959.
44. Hofmann F. G., Sobel E. H.: Hdb. exper. Pharm. 14/2, ed. H. W. Deane and B. L. Rubin, p. 27, Springer, Berlin, 1964.
45. Hollander W., Kramsch D. M., Chobanian A. V., Melby J. C.: Circulation Res. Suppl. 18, I, 35, 1966.
46. Ingbar H., Woeber K. A.: p. 105 in 118.
47. Jakobs R. D., Posner S. B.: Metabolism 13, 512, 1964.
48. Johns V. J. jr., Brunjes S.: Amer. J. Cardiol. 9, 120, 1962.
49. Kirchmaier H.: Nauheimer Fortbildungslehrgänge 30, 47, 1964.
50. Klaus D.: Dtsch. med. Wschr. 92, 2128, 1967.
51. Klaus D., Heizmann A., Sadowski P.: Dtsch. med. Wschr. 92, 2114, 1967.
52. Küchel O., Horky K., Pazourek M., Gregorova I.: Lancet II, 1316, 1964.
53. Landsberg L., Axelrod J.: Circulation Res. 22, 559, 1968.
54. Laef A., Coggins C. H.: p. 85 in 118.
55. Leark D., Lew M.: Brit. Heart J. 25, 30, 1963.
56. Lee J. B., Covino B. G., Takman B. H., Smith E. R.: Circulation Res. 17, 57, 1965.
57. Lefer A. M.: Amer. J. Physiol. 214, 518, 1968.
58. Lefer A. M., Verrier R. L., Carson W. W.: Circulation Res. 22, 817, 1968.
59. Levy J. V., Richards V.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 111, 602, 1962.
60. Liddle G. W.: p. 1119 in 118.
61. Liberman B., Wajchenberg B. L., Pieroni R. R.: Metabolism 15, 992, 1966.
62. Luetscher J. A., Cohn A. P., Camargo C. A., Dowdy A. J., Callaghan A. M.: J. clin. Endocrin 23, 873, 1963.
63. Mead J.: J. amer. geriat. Soc. 12, 776, 1964.
64. Mechelke K.: Bad Oeyerhauser Gespräche 5, 47, 1962.
65. Meier M., Wirz E., Brunner H., Stamm W.: Cardiologia 47, 127, 1965.
66. Melmon K. L.: p. 379 in 118.
67. Mills L.: p. 174 in 70.
68. Mills L. C., Moyers J. H.: «Shock and Hypotension». Grune and Stratton, New York, 1965.
69. Möhring J. und B., Siegenthaler W.: Z. ges. exper. Med. 146, 329, 1968.
70. Möhring J. und B., Siegenthaler W.: Klin. Wschr. 46, 22, 1968.
71. Nusser E.: Mat. med. Nordmark 19, 154, 1967.
72. Ostrovsky D., Gornall A. G.: Canad. med. Ass. J. 90, 180, 1964.
73. Page J. H., McCubbin J. W.: Circulation 5, 390, 1952.
74. Pals D. T., Fulton R. W.: Amer. J. Physiol. 214, 506, 1968.
75. Parr F., Wille Th.: Z. klin. Med. 149, 394, 1952.
76. Peterson R. E.: J. clin. Invest. 37, 736, 1958.
77. Peterson R. E.: Rec. Progr. Horm. Res. 15, 231, 1959.
78. Posner J. B., Jakobs R. D.: Metabolism 13, 513, 1964.
79. Prader A.: p. 409 in «Erbliche Stoffwechselkrankheiten». Urban & Schwarzenberg, München, 1962.
80. Ramsay J. D., Langlands J. H. M.: Lancet II, 126, 1962.
81. Read M. J.: Arch. intern. Med. 34, 553, 1924.
82. Reidenberg M. M., Ohler A., Sevy R. W., Harkal C.: Endocrinology 72, 918, 1963.
83. Reifstein E. C. jr.: «Endocrine Glands» p. 136 in Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1967.
84. Remington R. W.: Amer. J. Physiol. 165, 306, 1951.
85. Richmond J.: Lancet I, 904, 1961.
86. Rose J. C., Freis E. D.: Amer. J. Physiol. 191, 283, 1957.
87. Rosenfeld H., Sevy R. W., Ohler E. A.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 100, 800, 1959.
88. Rosenfeld R. S., Fukushima D. K., Gallagher T. F.: p. 103 in «Adrenal Cortex». Little, Brown, Boston, 1967.

89. Sack H., Neuhaus J., Schega W., Körner M.: Dtsch. med. Wschr. 93, 151, 1967.
90. Sambhi M. P., Weil M. H., Udhoji V. N.: Circulation 31, 523, 1965.
91. Sayers G., Solomon N.: Endocrinology 66, 719, 1960.
92. Schaub F.: Erg. inn. Med. Kinderhk. N. F. 9, 1, 1958.
93. Scheinberg P., Stead E. A., Brannon E. St., Warren J. V.: J. clin. Invest 29, 1139, 1950.
94. Schmidt M. B.: Verh. dtsch. path. Ges. 21, 212, 1926.
95. Schmid P. G., Eckstein J. W., Abboud F. M.: Circulation 34, 620, 1966.
96. Scott J. C., Balourdas T. A., Croll M. N.: Amer. J. Cardiol. 7, 690, 1961.
97. Senn S., Smeby R. R., Bumpus F. M.: Amer. J. Physiol. 214, 337, 1968.
98. Shane L. L.: p. 572 in 70.
99. Siegenthaler W., Weidmann P.: Dtsch. med. Wschr. 92, 1953, 1967.
100. Sjoedsma A.: Ann. intern. Med. 65, 1302, 1966.
101. Smeby R. R., Senn S., Bumpus F. M.: Circulation Res. Suppl. 21, II, 129, 1967.
102. Spinks A., Burn J. H.: Brit. J. Pharmacol. 7, 93, 1952.
103. Stewart H. J., Deitrick J. E., Crane N. F.: J. clin. Invest. 27, 237, 1938.
104. Stewart H. J., Evans W. F.: Transass. Amer. Physicans 56, 233, 1941.
105. Tanz R. D., Kerby C. F.: J. Pharm. exper. Ther. 31, 56, 1961.
106. Tobian L., Janecek J., Tomboulin A., Ferreira D.: J. clin. Invest. 40, 1922, 1961.
107. Tobian L.: p. 347 in 70.
108. Udhoji V. N., Weil M. H.: New Engl. J. Med. 270, 501, 1964.
109. Ulrick S., Gautier E., Velter K. K., Markello J. R., Yaffe S., Lowe C. U.: J. clin. Endocrin. 24, 669, 1964.
110. Ute T., Blaire A. J. jr.: Metabolism 14, 904, 1965.
111. Vega-Diaz F.: Brit. med. J. 1, 169, 1949.
112. Webb W. R.: p. 585 in 70.
113. Weiner D. E., Verrier R. L., Miller D. T., Lefer A. M.: Amer. J. Physiol. 213, 473, 1967.
114. Weissbecker L.: Nauheimer Fortbildungslehrgänge 20, 76, 1955.
115. Wiggers C. J.: «Circulatory Dynamics». Grune & Stratton, New York, 1952.
116. Williams R. H.: «Textbook of Endocrinology». Saunders, Philadelphia, 1968.

Adresse der Autorin: Fräulein cand. med. C. Lutomirsky,
Bellariastrasse 83, 8038 Zürich.

Curriculum vitae

Am 31. März 1940 wurde ich als Bürgerin von Wein-
ningen TG in Zürich geboren. Bis 1951 wohnte ich in
Bern, dann besuchte ich die Primar- und Sekundar-
schule in Zürich. 1960 zuerst kantonale, dann eidgenös-
sische Maturität C. Ergänzungsprüfung in Latein 1962.
In Lausanne erstes Propädeutikum 1963, in Basel 1965
zweites und 1966 drittes Propädeutikum. Weitere klini-
sche Studien ab 1966 in Zürich.

Herrn Prof. Dr. *W. Siegenthaler* danke ich bestens für
die Ueberlassung des Themas, seine stete Hilfsbereit-
schaft und seine wertvollen Anregungen.

